

PCT/JP 2004/003543

17. 3. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

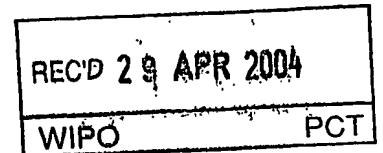
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 3月17日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-071458
[ST. 10/C]: [JP 2003-071458]

出 願 人
Applicant(s): 宇部興産株式会社

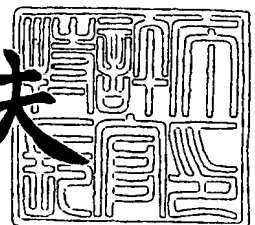


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3031185

【書類名】 特許願

【整理番号】 TSP030301

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C227/18

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 山本 康仁

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 宮田 博之

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 古根川 唯泰

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 坂田 一馬

【特許出願人】

【識別番号】 000000206

【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【代表者】 常見 和正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012254

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】 明細書

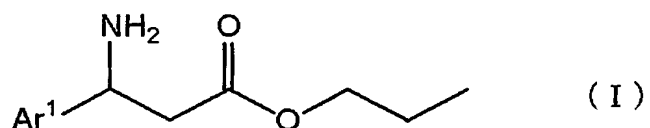
【発明の名称】 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステル及びその製法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I)

【化1】



(Ar¹は、置換基を有していても良いアリール基（フェニル基及び4-メトキシフェニル基を除く）を示す。）

で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステル。

【請求項2】

(A) 一般式 (2)

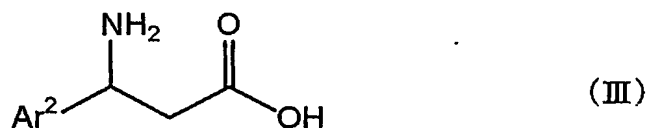
【化2】



(Ar²は、Ar¹で示したアリール基、フェニル基又は4-メトキシフェニル基である。)

で示されるアリールアルデヒド、マロン酸及び酢酸アンモニウムをアルコール溶媒中で反応させて、一般式 (III)

【化3】



(Ar²は、前記と同義である。)

で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸とする第一工程、

(B) 次いで、酸触媒の存在下、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と n-プロピルアルコールとを反応させる第二工程を含んでなることを特徴とする、請求項 1 記載の 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステルの製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステル及びその製法に関する。3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステルは、公知の選択的加水分解方法によって、生理活性ペプチドやラクタム系抗生物質の合成中間体として有用な、光学活性 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸に容易に誘導出来る。

【0002】

【従来の技術】

従来、本発明の 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステル（アリール基が、フェニル基又は 4-メトキシフェニル基の場合を除く。）は、新規な化合物であり、その存在及び製法は全く知られていなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、高収率で新規な 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステル及びその製法を提供するものである。

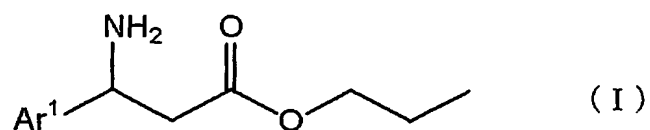
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、一般式 (I)

【0005】

【化4】



【0006】

(Ar¹は、置換基を有していても良いアリール基（フェニル基及び4-メトキシフェニル基を除く）を示す。）

で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステルによって解決される。

【0007】

本発明の課題は、又、(A)一般式(2)

【0008】

【化5】



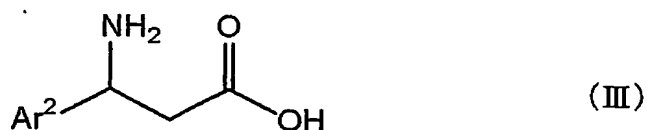
【0009】

(Ar²は、Ar¹で示したアリール基、フェニル基又は4-メトキシフェニル基である。)

で示されるアリールアルデヒド、マロン酸及び酢酸アンモニウムをアルコール溶媒中で反応させて、一般式(III)

【0010】

【化6】



【0011】

(Ar²は、前記と同義である。)

で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸とする第一工程、

(B) 次いで、酸触媒の存在下、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸とn-プロピルアルコールとを反応させる第二工程

を含んでなることを特徴とする、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステルの製法によっても解決される。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明における3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステルは、前記の一般式(I)で示される。その一般式(I)において、Ar¹は、置換基を有していても良いアリール基（フェニル基及び4-メトキシフェニル基を除く）を示す。

【0013】

前記の「置換基を有していても良いアリール基」におけるアリール基とは、置換されているフェニル基又はナフチル基である。又、置換基を有していても良いアリール基における置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの炭素原子数1～4のアルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ヒドロキシル基；塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子等のハロゲン原子；エトキシ基等の炭素原子数2～4のアルコキシ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；メチレンジオキシ基等の炭素原子数1～4のアルキレンジオキシ基；ニトロ基等が挙げられる。

【0014】

このような「置換基を有していても良いアリール基」としては、具体的には、例えば、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2,3-キシリル基、2,6-キシリル基、2,4-キシリル基、3,4-キシリル基、メシチル基、2-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3,4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、4

ーエトキシフェニル基、4-ブトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられるが、好ましくは2-トリル基、4-トリル基、2,3-キシリル基、3,4-キシリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3,4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-ブromo-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、更に好ましくは4-トリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3,4-ジヒドロキシフェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基である。

【0015】

前記のAr¹を有する3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステルの具体例としては、例えば、

3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-ブromoフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(4-シアノフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(1-ナフチル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2-チエニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2-フリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2-キノリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-エチルフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

更に好ましくは、

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル

である。

【0016】

(A) 第一工程

本発明の第一工程において使用するアリールアルデヒドは、前記の一般式 (II) で示される。その一般式 (II) において、 Ar^2 は、 Ar^1 で示したアリール基、フェニル基又は 4-メトキシフェニル基である。

【0017】

本発明の第一工程において使用するマロン酸の量は、アリールアルデヒド 1 モルに対して、好ましくは 0.5~5.0 モル、更に好ましくは 1.0~1.5 モルである。

【0018】

本発明の第一工程において使用する酢酸アンモニウム量は、アリールアルデヒド 1 モルに対して、好ましくは 1.0~5.0 モル、更に好ましくは 1.0~3.0 モルである。

【0019】

本発明の第一工程において使用するアルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、*sec*-ブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール等が挙げられるが、好ましくはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、更に好ましくはエタノール、イソプロピルアルコールが使用される。なお、これらのアルコールは、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0020】

前記アルコールの使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、アリールアルデヒド 1 g に対して、好ましくは 1~50 mL、更に好ましくは 2~10 mL である。

【0021】

本発明の第一工程は、例えば、窒素雰囲気にて、アリールアルデヒド、マロン酸、酢酸アンモニウム及びアルコール溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは 40~150℃、更に好ましくは 50~100℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0022】

本発明の第一工程によって得られる 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸は、反応終了後、例えば、濾過、抽出、濃縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製された後、次の第二工程において使用される。

【0023】

(B) 第二工程

本発明の第二工程において使用する酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられるが、好ましくは塩酸、硫酸、p-トルエン酸、更に好ましくは塩酸、硫酸が使用される。なお、これらの酸は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0024】

前記酸の使用量は、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 1 モルに対して、好ましくは 0.1～20 モル、更に好ましくは 1.0～5.0 モルである。

【0025】

前記 n-プロピルアルコールの使用量は、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 1 モルに対して、好ましくは 1～100 モル、更に好ましくは 5～40 モルである。

【0026】

本発明の第二工程は、例えば、窒素雰囲気にて、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及び n-プロピルアルコールを混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは 40～100℃、更に好ましくは 50～70℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0027】

本発明の第二工程によって得られる 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステルは、反応終了後、例えば、濾過、抽出、濃縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

【0028】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに

限定されるものではない。

【0029】

実施例 1 (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の合成)

イソプロピルアルコール 250 mL に、ベンズアルデヒド 17.7 g (0.17 mol)、マロン酸 18.2 g (0.17 mol) 及び酢酸アンモニウム 25.6 g (0.33 mol) を加え、攪拌しながら還流下 (80~90) °C で 7 時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を 0~5 °C で 1 時間攪拌した後に濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 19.2 g を得た (ベンズアルデヒド基準の単離収率: 70.0%)。

なお、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

【0030】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、 $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$) : 3.06 (dd、1H、 $J=17.1$ 、6.8 Hz)、3.17 (dd、1H、 $J=17.1$ 、7.3 Hz)、4.76 (dd、1H、 $J=7.3$ 、6.8 Hz)、3.77 (s、2H)、7.45 (m、5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm)、 CDCl_3) : 40.5、54.4、130.0、132.3、132.6、138.0、176.3

MS (EI) m/z : 165 (M^+)

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 166 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 65.44%; H, 6.71%; N, 8.48%

Found: C, 65.18%; H, 6.78%; N, 8.34%

【0031】

実施例 2 (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステルの合成)

n-プロピルアルコール 6.0 mL (120 mmol) に、実施例 1 で合成した 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 2.00 g (12.1 mmol) 及び濃硫酸 1.78 g (18.2 mmol) を加え、攪拌しながら 60 °C で 4 時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を減圧濃縮した後、6 mol/L 水酸化

ナトリウム水溶液を加えて、反応液の pH を 8.5 に調整した。次いで、酢酸エチル 10 mL 及び水 4 mL を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル 2.16 g を得た (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸基準の単離収率: 86.1%)。

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

【0032】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 0.90 (d, 3H, $J=7.3$ Hz)、1.55–1.65 (tq, 2H, $J=7.3, 6.8$ Hz)、2.63 (d, 2H, $J=6.8$ Hz)、4.01 (t, 2H, $J=6.8$ Hz)、4.39 (d, 1H, $J=6.8$ Hz)、7.20–7.35 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 10.4、21.9、44.2、52.7、66.1、126.2、127.3、128.6、144.7、172.0

MS (EI) m/z : 207 (M^+)

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 208 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 69.54%; H, 8.27%; N, 6.76%

Found: C, 68.86%; H, 8.22%; N, 6.60%

【0033】

実施例 3 (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸の合成)

エタノール 250 mL に、4-トリルアルデヒド 50.0 g (0.42 mol)、マロン酸 47.6 g (0.46 mol) 及び酢酸アンモニウム 64.2 g (0.83 mol) を加え、攪拌しながら還流下 (80–90°C) で 7.5 時間反応させた。得られた反応液を 0–5°C で 30 分間攪拌した後に濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 51.4 g を得た (4-トリルアルデヒド基準の単離収率: 68.9%)。

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

【0034】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、 $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$) : 2.30 (s、3H)、3.04 (dd、1H、 $J=17.1$ 、6.8 Hz)、3.20 (dd、1H、 $J=17.1$ 、7.3 Hz)、4.74 (dd、1H、 $J=7.3$ 、6.8 Hz)、7.29 (d、2H、8.3 Hz)、7.36 (d、2H、8.3 Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm)、 CDCl_3) : 23.4、40.7、54.4、130.0、133.0、135.0、143.1、176.3

MS (EI) m/z : 179 (M^+)

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 180 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 67.02%; H, 7.31%; N, 7.82%

Found: C, 67.05%; H, 7.40%; N, 7.66%

【0035】

実施例4 (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルの合成)

n-プロピルアルコール50.0 mL (1.03 mol) に、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸10.0 g (55.8 mmol) 及び濃硫酸8.2 g (83.6 mmol) を加え、攪拌しながら60℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を減圧濃縮した後、28%アンモニア水溶液を加えて、反応液のpHを8.5に調整した。次いで、酢酸エチル50 mL 及び水20 mL を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮、無色液体として、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル10.9 g を得た (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸基準の単離収率: 88.0%)。

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルは以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0036】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、 CD_3CD) : 0.90 (t、3H、 $J=7.3$ Hz)、1.62 (tq、2H、 $J=7.3$ 、6.8 Hz)、2.30 (s、3H)、2.62 (d、2H、 $J=6.8$ Hz)、4.02 (t、2H、 $J=6.8$ Hz)、4.36 (d、1H、 $J=6.8$ Hz)、7.11 (d、2H、8.

3 Hz)、7.23 (d、2H、8.3 Hz)

^{13}C -NMR (δ (ppm)、 CD_3CD): 10.4、21.0、22.0、44.2、52.4、66.0、126.1、129.2、136.8、141.9、172.1

MS (EI) m/z : 221 (M^+)

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 222 (MH^+)

【0037】

【発明の効果】

本発明により、簡便な方法によって、高収率で新規な3-アミノ-3-アリー
ルプロピオン酸 n -プロピルエステル及びその製法を提供することが出来る。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、簡便な方法によって、高収率で3-アミノ-3-アリアルプロピオン酸 n-プロピルエステルを製造する方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、

(A) アリアルアルデヒド、マロン酸及び酢酸アンモニウムをアルコール溶媒中で反応させて3-アミノ-3-アリアルプロピオン酸とする第一工程、

(B) 次に、酸触媒の存在下、3-アミノ-3-アリアルプロピオン酸と n-プロピルアルコールとを反応させる第二工程、

を含んでなることを特徴とする、3-アミノ-3-アリアルプロピオン酸 n-プロピルエステルの製法によって解決される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 0 7 1 4 5 8
受付番号	5 0 3 0 0 4 2 9 3 9 7
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 3 月 1 8 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 3月17日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 7 1 4 5 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 2 0 6]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 月 4 日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6

氏 名

宇部興産株式会社